

Prins-Cyclisierung an fester Phase – Kombinatorische Synthese einer Tetrahydropyran-Bibliothek

Zusammenfassung der Dissertation von Tobias Voigt

Tetrahydropyrane sind ein häufig vorkommendes Strukturmotiv in Naturstoffen unterschiedlicher Herkunft und Wirkung. Über 90 % der Tetrahydropyrane weisen zumindest eine 2,6-Substitution auf, wobei viele von ihnen auch höher substituiert sind.^[1]

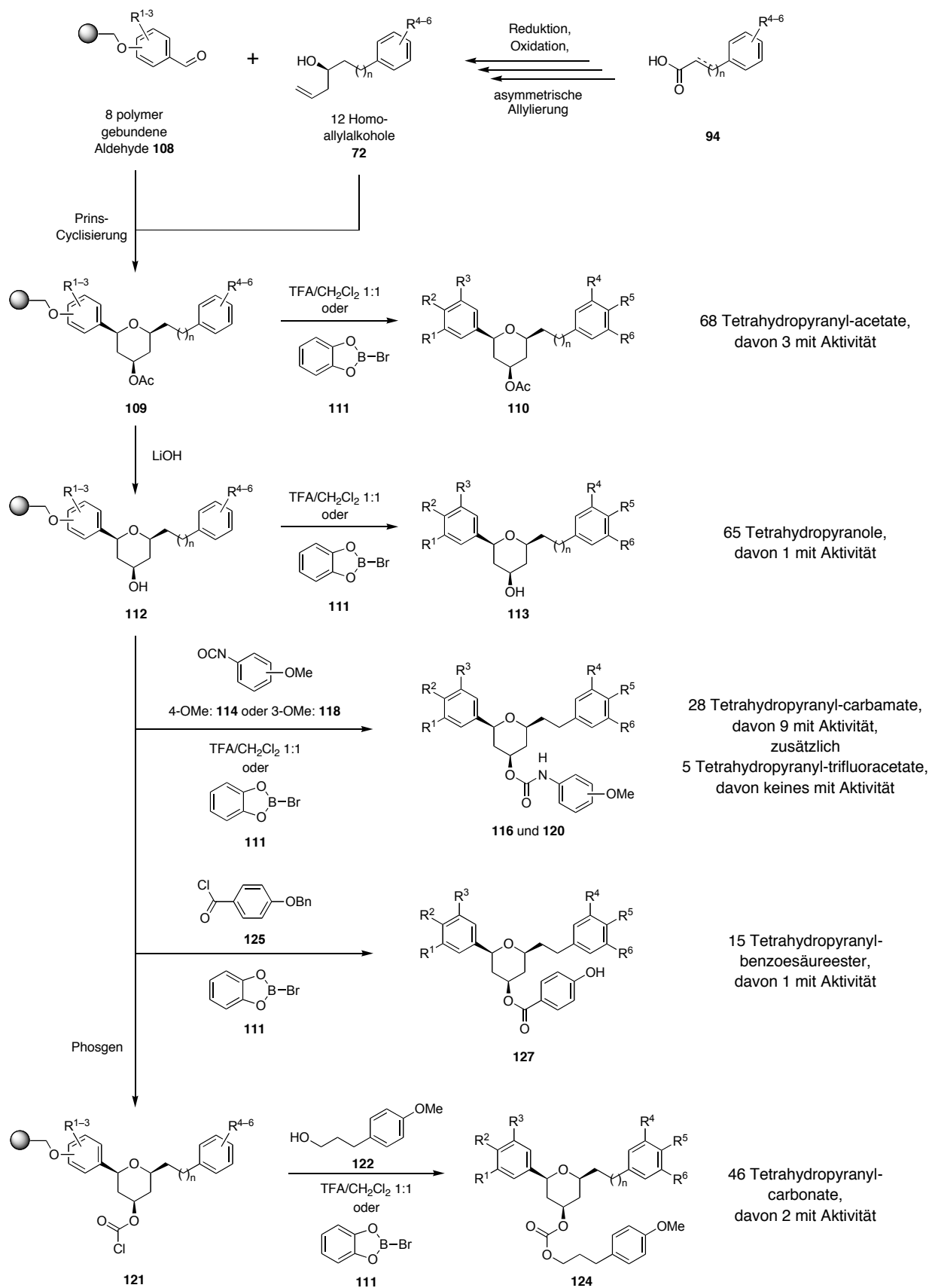
Um eine Bibliothek von Naturstoff-ähnlichen Substanzen durch kombinatorische Chemie aufzubauen, wurde die Prins-Cyclisierung^[2] erstmals an unlöslichen Polymeren durchgeführt. So konnte durch diese Reaktion und weitere Derivatisierungen diastereo- und enantioselektiv eine Bibliothek von 227 2,4,6-substituierten Tetrahydropyranen in drei bis sechs Schritten in Gesamtausbeuten von 2 bis 44 % aufgebaut werden (Schema 1).

Um jeweils genug Substanz für zahlreiche biologische Tests zur Verfügung zu haben, wurde Synthese nach der „Teebeutel-Methode“^[3] durchgeführt, und so nach Abspaltung und Aufreinigung von jeder Substanz im etwa 10 bis 20 mg zu erhalten.

Durch die Verwendung von aromatischen Aldehyden **108** und aliphatischen Homoallylkoholen **72** konnten die sonst bei Prins-Cyclisierungen häufig auftretende Racemisierung^[4] nahezu vollständig unterdrückt werden. Der Enantiomerenüberschuss der synthetisierten Tetrahydropyrane lag mit 89 bis 98 % (im Durchschnitt 95 %) kaum unter dem der verwendeten Homoallylkohole (> 95 %).

Durch weitere Derivatisierung am polymeren Träger konnten neben den Tetrahydropyranylacetaten **110** verschiedene Tetrahydropyranole **113**, Tetrahydropyranyl-carbamate **116** und **120**, -carbonate **124** und -benzoesäureester **127** aufgebaut werden.

Während durch Abspaltung der Produkte mit Trifluoressigsäure Tetrahydropyrane mit nur einer freien Phenolfunktionalität erzeugt wurden, gelang durch simultane Abspaltung und Debenzylierung mit *B*-Bromcatecholboran (**111**)^[5] die Darstellung der Zielmoleküle mit bis zu drei freien Phenolfunktionalitäten. Dieses Reagenz wurde hiermit erstmals erfolgreich in der Festphasenchemie eingesetzt.



Schema 1: Übersicht des gesamten Syntheseweges, der erhaltenen Substanzen und ihrer biologischen Aktivität im Ras-Raf-MEK-ERK/MAPK-Signalweg. Aktivität ist definiert als Inhibition von > 50 % bei einer Konzentration von < 10 μ M.

Die Tetrahydropyrane wurden auf ihre Aktivität im Ras-Raf-MEK-ERK/MAPK-Signalweg hin untersucht.^[6] Hierbei zeigten 16 der 227 Tetrahydropyrane in einer Konzentration von 10 µM eine Inhibition um mehr als 50 %, bei 1 µM konnte noch bei 3 Substanzen eine Inhibition des Signalwegs von mindestens 50 % nachgewiesen werden. Die Carbamat-substituierten Tetrahydropyrane erwiesen sich hierbei als die mit deutlichem Abstand aktivsten Inhibitoren.

Zur Auffindung neuartiger Modulatoren für Proteine, die den ersten Schritt für die Entwicklung zukünftiger Wirkstoffe darstellen, eröffnet die Prins-Cyclisierung an fester Phase somit einen schnellen Zugang zu Naturstoff-basierten Bibliotheken mit Tetrahydropyran-Grundstruktur.

Literatur

- [1] *Dictionary of Natural Products*, Chapman & Hall/CRC Informa, London, **2006**.
- [2] R. Jasti, C. D. Anderson, S. D. Rychnovsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 9939-9945.
- [3] R. A. Houghten, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1985**, 82, 5131-5135.
- [4] S. R. Crosby, J. R. Harding, C. D. King, G. D. Parker, C. L. Willis, *Org. Lett.* **2002**, 4, 577-580.
- [5] P. F. King, S. G. Stroud, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 1415-1418.
- [6] *PathDetect[®] Reporter Cell Lines, Luciferase Assay Kit*, Stratagene, La Jolla, Kalifornien, USA, <http://www.stratagene.com/manuals/219020.pdf>.